

REC'D 12 NOV 2004

WIPO PCT

PCT/CZ2004/000068
14.10.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
PLIVA-LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 17.10.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-2855

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Schneiderová

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze dne 3.11.2004



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

181784/KB

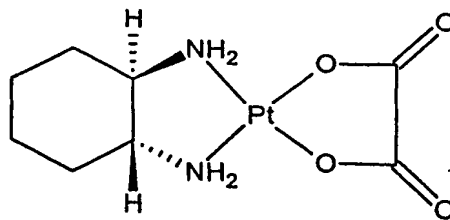
Oxaliplatina s nízkým obsahem doprovodných nečistot a způsob její výroby

Oblast techniky

Vynález se týká oxaliplatiny s nízkým obsahem doprovodných nečistot pocházejících z její výroby. Vynález se rovněž týká způsobu výroby této oxaliplatiny reakcí (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu s dusičnanem stříbrným, oddělením pevné fáze, přidáním jodidových iontů, oddělením pevného podílů a reakcí vodného roztoku odpovídajícího diaqua-komplexu platiny s kyselinou šťavelovou.

Dosavadní stav techniky

Oxaliplatina je obecně používaným označením pro (SP-4-2)-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']-(oxalato-O,O')-platnatý komplex vzorce



který je platínovým metalofarmakem , které vykazuje protinádorovou účinnost vůči některým maligním solidním nádorům, mezi které patří zejména maligní nádory tlustého střeva a konečníku.

Struktura, farmaceutické vlastnosti a způsob přípravy oxaliplatiny jsou popsány například v patentovém dokumentu US 4 169 846, podle kterého se na vroucí vodný roztok (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu působí 2 molárními ekvivalenty vodného roztoku

stříbrné soli minerální kyseliny, zejména dusičnanu stříbrného, za nepřístupu světla. Po ochlazení reakční směsi se tato směs opakovaně zfiltruje až k získání čirého filtrátu, který se potom zahustí za sníženého tlaku k získání koncentráту obsahujícího diaqua-komplex platiny. K tomuto koncentráту se přidá sůl dikarboxylové kyseliny, jakou je například šťavelan draselný, v ekvimolárním množství vzhledem k výchozímu platnatému komplexu a získaný roztok se ponechá stát při teplotě místnosti, načež se dále zahustí za sníženého tlaku za vzniku bílé krystalické sraženiny. Získaná sraženina obsahující požadovanou oxaliplatinu se rekrystalizuje z vodného roztoku. Tento postup poskytuje poměrně nízké výtěžky a je pracný, zejména vzhledem k tomu, že je nutné postupně zahušťovat velké objemy filtrátu a reakční směsi, v důsledku čehož není vhodný pro provádění v průmyslovém měřítku. V uvedeném patentovém dokumentu není uvedena čistota oxaliplatiny, zejména pokud jde o doprovodné nečistoty pocházející z procesu její výroby a ani zde není uvedeno, že by takto získaná oxaliplatina byla vhodná jako účinná látka pro přípravu farmaceutických kompozic.

V patentovém dokumentu US 5 290 961 je mezi jiným popsán způsob přípravy oxaliplatiny prosté nezreagovaných stříbrných iontů. V rámci tohoto způsobu se na komplex platiny s platinou mající oxidační číslo II a obsahující 1,2-cyklohexandiaminový ligand a halogenové ligandy působí roztokem alespoň dvou ekvivalentů stříbra, načež se sraženina chloridu nebo bromidu stříbrného odstraní a ke zbylému roztoku se přidá roztok jodidu sodného nebo jodidu draselného za účelem převedení nezreagované výchozí sloučeniny platiny, vedlejších produktů výchozí sloučeniny a nezreagovaný stříbrný ion do nerozpustné formy jodových sloučenin, které se následně odstraní, načež se ke zbylému roztoku platinového komplexu přidá organická dvojsytná kyselina. Tento postup představuje poslední stupně modifikované Dharovy syntézy, kdy se výchozí sloučenina působením jodidu alkalického kovu převede na komplex obsahující jod a po převedení na relevantní komplex se na něj působí rozpustnou stříbrnou solí, načež se po oddělení nerozpustného podílu,

který v podstatě obsahuje veškeré přítomné nečistoty včetně jodidu stříbrného, vytvořený aqua-komplex převede na odpovídající produkt.

Mezinárodní patentová přihláška WO 03/004505 popisuje oxaliplatinu použitelnou ve funkci farmakologicky účinné látky. Podle tohoto dokumentu se oxaliplatina připraví nejprve reakcí tetrachlorplatnatanu draselného s trans-1-1,2-cyklohexandiaminem ve vodném roztoku, přičemž se získá dichlor-(trans-1-1,2-cyklohexandiamin)platnatý komplex, na který se po jeho rozmíchání ve vodě působí roztokem dvou ekvivalentů dusičnanu stříbrného vzhledem k uvedenému platnatému komplexu, přičemž se případně k získanému roztoku za míchání přidá roztok jodidu draselného nebo sodného a aktivní uhlí. Po filtraci se k filtrátu přidá sůl alkalického kovu kyseliny šťavelové, krystaly oxaliplatiny se odfiltrují a dvakrát až pětkrát promyjí vodou s pH 4,5 až 7,0. Oxaliplatina se přečistí rekrytalizací a filtrací oddělené krystaly oxaliplatiny se dvakrát až pětkrát promyjí vodou s pH 4,5 až 7,0. I když je oxaliplatina při teplotě místnosti pouze mírně rozpustná, je z příkladu 1 uvedené mezinárodní přihlášky zřejmé, že při promývání vodou dochází pouze v rámci rekrytalizace ke ztrátám asi 20 % oxaliplatiny, což představuje výrazný nedostatek tohoto způsobu přípravy oxaliplatiny.

Cílem vynálezu je proto poskytnout způsob přípravy vysoce čisté oxaliplatiny, který by neměl výše uvedené nedostatky.

Podstata vynálezu

Výše uvedeného cíle je v rámci vynálezu dosaženo tím, že vynález poskytuje oxaliplatinu s nízkým obsahem doprovodných nečistot pocházejících z její výroby, jejíž podstata spočívá v tom, že hmotnostně obsahuje nejvýše 0,01 %, výhodně méně než 0,001 %, alkalických kovů, nejvýše 0,0005 %, výhodně méně než 0,0002 %, stříbra a nejvýše 0,01 %, výhodně méně než 0,001 %, dusičnanů.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy uvedené oxaliplatiny reakcí (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexan-N,N']platnatého komplexu s dusičnanem stříbrným, oddělením pevné fáze, přidáním jodidových iontů, oddělením pevného podílu a reakcí vodného roztoku odpovídajícího diaqua-komplexu platiny s kyselinou šťavelovou, jehož podstata spočívá v tom, že se na suspenzi (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']-platnatého komplexu ve vodě působí dusičnanem stříbrným v molárním poměru uvedeného komplexu k dusičnanu stříbrnému rovném $1 : \leq 2$ a po oddělení pevné fáze se na získaný roztok působí amoniumjodidem obecného vzorce $(R)_4NI$, ve kterém R nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, případně substituovaný alifatický zbytek obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů nebo případně substituovaný cykloalifatický zbytek obsahující 3 až 10 uhlíkových atomů, s výhradou spočívající v tom, že alespoň jeden R je odlišný od atomu vodíku, načež se vyloučená pevná fáze oddělí a na získaný roztok se působí kyselinou šťavelovou, vyloučená oxaliplatina se oddělí, promyje vodou a polárním organickým rozpouštědlem nebo jejich směsí, vysuší, rekrystalizuje z vody, promyje vodou a polárním organickým rozpouštědlem nebo jejich směsí a vysuší. Jako polární rozpouštědlo se výhodně použije alifatický alkohol obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, obzvláště výhodně ethanol.

Celou syntézu oxaliplatiny podle vynálezu je výhodné provést při teplotě místnosti vzhledem k tomu, že taková syntéza je nejméně energeticky náročná. Příprava aqua-komplexu, jeho čišťení a vlastní syntéza oxaliplatiny při zvýšené teplotě vyžadují kromě dodávky tepla v průběhu těchto operací i chlazení před operacemi oddělení nečistot, doprovodných látek, vedlejších produktů a vlastního finálního produktu. Použití zvýšené teploty má za následek nárůst nečistot a vedlejších produktů v reakční směsi. Nižší teploty zase neúměrně prodlužují reakční dobu. Jednotlivé reakční složky, tj. dusičnan stříbrný, amoniumjodid a kyselina šťavelová, použitá zpravidla ve formě dihydrátu, se výhodně použijí jako pevné látky, protože jednak syntéza v tomto případě poskytuje vyšší

výtěžky a jednak není nutné zahušťovat získaný roztok (SP-4-2)-diaqua-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu a případně i reakční směs při vlastní syntéze oxaliplatiny. Takové zahušťování je zdrojem nečistot a vedlejších produktů. Použití polárního rozpouštědla na promývání syntetizované i rekrytalizované oxaliplatiny umožňuje odstranit z finálního produktu zbytkové reakční složky i případné doprovodné vedlejší produkty, přičemž oxaliplatina je v ethanolu v podstatě nerozpustná. Použití uvedeného systému promývání oxaliplatiny při její izolaci, a to jak po její syntéze, tak i po její rekrytalizaci, je umožněno také tím, že při reakcích, při kterých dochází k čistění diaqua-komplexu nebo při vlastní syntéze oxaliplatiny, jsou použita činidla neobsahující alkalické kovy. Výše uvedené reakční složky se používají v přebytku proti stechiometri vyplývající z rovnic definujících chemické reakce vzniku aqua-komplexu, jeho čistění a syntézu oxaliplatiny. Dusičnan stříbrný se používá v přebytku 1 molárního % a amoniumjodid se používá v přebytku 10 molárních %. Další zvyšování spotřeby činidel vede k postupnému snižování výtěžků jednotlivých operací, přičemž kvalita oxaliplatiny se v podstatě nemění. Při syntéze oxaliplatiny se jeví jako výhodné použít kyselinu šťavelovou přibližně ve stechiometrickém množství vzhledem k výchozímu (SP-4-2)-dihalogen-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatému komplexu.

Způsobem podle vynálezu se získá velmi čistá oxaliplatina použitelná jako farmakologicky účinná látka ve farmaceutických kompozicích, což nebylo odvoditelné zřejmým způsobem z dosavadního stavu techniky.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétního příkladu jeho provedení, přičemž tento příklad má pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuje rozsah vynálezu, který je jednoznačně definován definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K suspenzi 88,9 g (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu v 900 ml vody se přidá 80,6 g dusičnanu stříbrného a získaná směs se míchá po dobu 70 hodin při teplotě místnosti za nepřístupu světla. Po odfiltrování nerozpustného podílu z reakční směsi se tento podíl promyje 100 ml vody. K filtrátu spojenému s promývací vodou se přidá 2,5 g tetraethylamoniumjodidu a získaná směs se míchá po dobu 16 hodin. K reakční směsi se přidá 0,6 g aktivního uhlí a směs se zfiltruje. K získanému filtrátu se za míchání přidá 29,5 g dihydrátu kyseliny šťavelové a po 4 hodinách se odsaje vytvořená oxaliplatina. Po promytí filtračního koláče 30 ml vody a 500 ml ethanolu rozdělených do pěti podílů se surový produkt vysuší ve vakuové sušárně. Po rekrystalizaci z vody se oddělená oxaliplatina promyje 30 ml vody a 400 ml ethanolu rozdělených do pěti podílů a vysuší ve vakuové sušárně při teplotě 70 °C do konstantní hmotnosti. Získá se 50,2 g oxaliplatiny, což odpovídá celkovému výtěžku rovnému 54 % teoretického výtěžku, vztaženo na výchozí (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatý komplex. Získaná oxaliplatina obsahuje méně než 0,001 % hmotnosti alkalických kovů, méně než 0,0002 % hmotnosti stříbra a méně než 0,001 % dusičnanů (NO_3^-). Obsah kyseliny šťavelové je nižší než 0,01 % hmotnosti.

Výhodné je rovněž, že oxaliplatina připravená způsobem podle vynálezu v podstatě neobsahuje podle výsledků analýzy provedené vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií výchozí (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatý komplex (obsah chloru v oxaliplatine je nižší než 0,0001 % hmotnosti), ani žádné vedlejší produkty.

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Oxaliplatina s nízkým obsahem doprovodných nečistot pocházejících z její výroby, v y z n a č e n á t í m, že hmotnostně obsahuje nejvýše 0,01 %, výhodně méně než 0,001 %, alkalických kovů, nejvýše 0,0005 %, výhodně méně než 0,0002 %, stříbra a nejvýše 0,01 %, výhodně méně než 0,001 %, dusičnanů.

2. Způsob výroby oxaliplatiny podle nároku 1 reakcí (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu s dusičnanem stříbrným, oddělením pevné fáze, přidáním jodidových iontů, oddělením pevného podílů a reakcí vodného roztoku odpovídajícího diaqua-komplexu platiny s kyselinou šťavelovou, v y z n a č e n ý t í m, že se na suspenzi (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu ve vodě působí dusičnanem stříbrným v molárním poměru uvedeného komplexu k dusičnanu stříbrnému rovném $1 : \leq 2$ a po oddělení pevné fáze se na získaný roztok působí amoniumjodidem obecného vzorce $(R)_4NI$, ve kterém R nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, případně substituovaný alifatický zbytek obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů nebo případně substituovaný cykloalifatický zbytek obsahující 3 až 10 uhlíkových atomů, s výhradou spočívající v tom, že alespoň jeden R je odlišný od atomu vodíku, načež se vyloučená pevná fáze oddělí a na získaný roztok se působí kyselinou šťavelovou, vyloučená oxaliplatina se oddělí, promyje vodou a polárním organickým rozpouštědlem nebo jejich směsí, vysuší, rekrystalizuje z vody, promyje vodou a polárním organickým rozpouštědlem nebo jejich směsí a vysuší.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m, že se jako polární rozpouštědlo použije alifatický alkohol obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, výhodně ethanol.

Zastupuje:

Anotace

Název vynálezu: Oxaliplatina s nízkým obsahem doprovodných nečistot a způsob její výroby

Oxaliplatina s nízkým obsahem doprovodných nečistot pocházejících z její výroby, obsahující hmotnostně nejvýše 0,01 %, výhodně méně než 0,001 %, alkalických kovů, nejvýše 0,0005 %, výhodně méně než 0,0002 %, stříbra a nejvýše 0,01 %, výhodně méně než 0,001 %, dusičnanů. Způsob výroby této oxaliplatiny spočívá v tom, že se na suspenzi (SP-4-2)-dichloro-[(1R,2R)-1,2-cyklohexandiamin-N,N']platnatého komplexu ve vodě působí dusičnanem stříbrným a po oddělení pevné fáze se na získaný roztok působí amoniumjodidem obecného vzorce $(R)_4NI$, načež se vyloučená pevná fáze oddělí a na získaný roztok se působí kyselinou šťavelovou, vyloučená oxaliplatina se oddělí, promyje vodou a polárním organickým rozpouštědlem nebo jejich směsí, vysuší, rekrytalizuje z vody, promyje vodou a polárním organickým rozpouštědlem nebo jejich směsí a vysuší.



PCT/CZ2004/000068



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.